



52

Deutsche Kl.: 12 o, 25
30 h, 2/36

10
11
21
22
43
44

Auslegeschrift 2 261 462

Aktenzeichen: P 22 61 462.6-42
Anmeldetag: 15. Dezember 1972
Offenlegungstag: —
Auslegetag: 25. April 1974

Ausstellungsriorität: —

30 Unionspriorität
32 Datum: —
33 Land: —
31 Aktenzeichen: —

54 Bezeichnung: Verfahren zur Abtrennung von
(+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1)

51 Zusatz zu: —
52 Ausscheidung aus: —
71 Anmelder: Gödecke AG, 1000 Berlin

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72 Als Erfinder benannt: Herrmann, Wolfgang, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Satzinger, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; 7809 Denzlingen

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DT-AS 1 923 247

Patentanspruch:

Verfahren zur Abtrennung von (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) von racemischem (\pm)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß man das durch Behandeln des Racemates mit natürlicher D(+)-Weinsäure, Abscheiden des schwerlöslichen (—)-D-Tartrats in einem geeigneten Lösungsmittel, Behandeln des das leichter lösliche rechtsdrehende Enantiomere enthaltenden Filtrats mit einer Base, Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel und Eindampfen des Lösungsmittlextrakts erhaltene Produkt in einem niederen Alkohol mit 1 bis 4 C-Atomen oder einem aliphatischen Kohlenwasserstoff bzw. deren Mischungen mit Siedepunkten zwischen 40 und 150°C löst, und aus dieser Lösung das (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) bei Temperaturen zwischen 0 und -50°C selektiv kristallisiert und isoliert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Abtrennung von optisch reinem (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) aus racemischem (\pm)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen.

In der deutschen Patentschrift 1 923 247 wird die analgetische Wirkung von (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen und seinen Salzen beschrieben, welche bei ähnlicher LD₅₀ etwa doppelt so stark ist wie die von (\pm)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen und den entsprechenden Salzen.

In der obengenannten Patentschrift wird auch ein Abtrennungsverfahren für diese Verbindung angegeben, welches wie üblich über die Bildung eines diastereomeren Salzes, dessen Umkristallisation bis zur optischen Reinheit und das anschließende Freisetzen und Isolieren der optisch reinen Base verläuft. Als optisch aktive Säuren für diese Racemat-Trennung werden dort die linksdrehende $L(-)$ - und $D(+)$ -Weinsäure und die $D(-)$ - und $L(+)$ -Dibenzoylweinsäure genannt, weil diese mit $(+)$ -3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) schwerlösliche diastereomere Salze bilden.

Die Verwendung von L-(-)-Weinsäure zur Herstellung des (+)-Enantiomeren ist allerdings auf den Labormaßstab beschränkt, weil die benötigte — unnatürliche — linksdrehende Weinsäure aus Kostengründen für eine industrielle Anwendung nicht geeignet ist; sie ist etwa hundertmal so teuer wie die natürliche Weinsäure.

Wird die Salzbildung der racemischen Base dagegen mit natürlicher, rechtsdrehender Weinsäure vorgenommen, so bildet erwartungsgemäß die linksdrehende enantiomere Base ein schwerlösliches Tartrat.

In der Mutterlauge dieser Fällung ist dann das rechtsdrehende Enantiomere angereichert. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels fällt der Rückstand als dickflüssiges Öl an, welches nicht zur Kristallisation

gebracht und auch auf andere Art nicht weiter gereinigt werden kann.

Es ist eine Erfahrungstatsache (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. 4/2, S. 509 bis 538), daß das leichter lösliche diastereomere Salz einer Racemat-Trennung über die Salze nur sehr schlecht unterworfen werden kann und die freie Base mit meist geringer Ausbeute oder oft gar nicht optisch rein herstellbar ist.

10 Es wurde nun ein billiges und technisch leicht durchführbares Verfahren gefunden, welches es gestattet, unter Verwendung von natürlicher, rechtsdrehender Weinsäure (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) in hoher 15 Ausbeute optisch rein herzustellen. Nach dem Verfahren der deutschen Auslegeschrift 1 923 247 wird zunächst das Racemat in einem geeigneten Lösungsmittel mit natürlicher D(+)-Weinsäure umgesetzt, wobei die Hauptmenge des linksdrehenden Enantio- 20 meren als schwerlösliches Tartrat auskristallisiert. Das Filtrat dieser Fällung wird zur Trockne eingedampft, mit wäßriger Lauge alkalisiert und die ölig abgeschiedene Base mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel extrahiert. Nach dem Trocknen und 25 Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen Rückstand, in welchem das rechtsdrehende Enantiomere neben etwa 10 bis 40% Racemat vorliegt.

Nach dem gegenwärtig veröffentlichten Stand der Technik ist die weitere Auf trennung eines derartigen Gemisches aus einem Enantiomeren und dem entsprechenden Racemat ohne die Anwendung optisch aktiver Hilfssysteme nicht möglich, sofern man von wenigen, ganz speziellen Ausnahmefällen wie der totalen asymmetrischen Umwandlung eines Racemates in ein Enantiomeres absieht.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß aus einer Lösung des Gemisches von (+)-Enantiomeren und Racemform in bestimmten Lösungsmitteln das (+)-Enantiomere durch Ausfrieren selektiv zur Ab-
scheidung gebracht werden kann. Durch die Anwendung tiefer Temperaturen und geeigneter Lösungsmittel gelingt es offensichtlich, den äußerst geringen Unterschied in den physikalischen Eigenschaften von gelöstem Enantiomeren und Racemat zu vergrößern und auszunutzen.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Abtrennung von (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) von racemischem (±)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1), dadurch gekennzeichnet, daß man das durch Behandeln des Racemates mit natürlicher D(+)-Weinsäure, Abscheiden des schwerlöslichen (−)-D-Tartrats in einem geeigneten Lösungsmittel, Behandeln des das leichter lösliche rechtsdrehende Enantiomere enthaltenden Filtrats mit einer Base, Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel und Eindampfen des Lösungsmittelextrakts erhaltene Produkt in einem niederen Alkohol mit 1 bis 4 C-Atomen oder einem aliphatischen Kohlenwasserstoff bzw. deren Mischungen mit Siedepunkten zwischen 40 und 150°C löst, und aus dieser Lösung das (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) bei Temperaturen zwischen 0 und -50°C selektiv kristallisiert und isoliert.

Bei Raumtemperatur ist 3*t*-N-Dimethylamino-4*c*-phenyl-4*t*-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Das gilt

sowohl für die einzelnen Enantiomeren als auch für das Racemat. Kühlt man aber Mischungen aus dem (+)-Enantiomeren und dem Racemat in Alkoholen oder Kohlenwasserstoffen auf Temperaturen unter 0°C ab, so kristallisiert das (+)-Enantiomere in optisch reiner Zusammensetzung aus, das Racemat bleibt in Lösung. Als Lösungsmittel für die erfindungsgemäße Herstellung der Enantiomeren eignen sich niedere Alkohole mit 1 bis 4 C-Atomen sowie aliphatische Kohlenwasserstoffe, die bis -50°C flüssig sind bzw. deren Mischungen mit Siedepunkten zwischen 40 und 150°C. Bevorzugt werden Isopropylalkohol und Benzinfaktionen mit Siedepunkten zwischen 40 und 150°C verwendet. Die zur annähernd quantitativen Kristallisation des (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) benötigten Temperaturen liegen zwischen 0 und -50°C, vorzugsweise wird bei -15 bis -30°C gearbeitet.

Die Ausbeuten an optisch reinem (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) betragen 80 bis 90%, bezogen auf den Gehalt in der Ausgangsmischung. Letzterer kann an Hand der spezifischen Drehung dieser Mischung errechnet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im folgenden 25 durch einige Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

7,5 kg D(+)-Weinsäure (50 Mol) werden in einem Emailbehälter unter Rühren in einer Mischung aus 120 l Aceton und 2,5 l Wasser gelöst. Die Lösung wird anschließend über ein Einschichtenfilter filtriert.

Zu dieser Mischung gibt man bei Raumtemperatur eine Lösung von 13,67 kg (50 Mol) 3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) in 14 l Aceton und lässt die Mischung einige Stunden röhren. Anderntags wird vom auskristallisierten (-)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1)-(-)-L-Tartrat abzentrifugiert; das 40 Filtrat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft.

Der hierbei erhaltene Rückstand wird in etwa 25 l Wasser gelöst, durch Alkalisieren die Base freigesetzt und diese durch dreimaliges Ausröhren mit jeweils 15 l Benzin oder Benzol isoliert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel durch Abdestillieren entfernt.

Der Rückstand, ein gelbliches Öl, wiegt 7,51 kg. $[\alpha]_D^{25} + 333^\circ$ (c = 5; Methanol).

Dieses »Rohbasengemisch«, welches neben (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1) noch etwa 25% Racemat enthält, wird in 22,5 l Isopropanol gelöst und anschließend 1 bis 2 Tage auf eine Temperatur von -25°C abgekühlt. 15 Das (+)-Enantiomere scheidet sich dabei in Form schöner Kristalle ab, welche abgesaugt und mit wenig kaltem Isopropanol nachgewaschen werden. Getrocknet wird bei 30 bis 35°C im Umlufttrockenschrank.

Ausbeute: 4,69 kg (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1), das entspricht etwa 85% der Theorie, bezogen auf den Gehalt der »Rohbase« an rechtsdrehendem Enantiomeren. Farblose Kristalle, Fp. 56 bis 57°C, $[\alpha]_D^{25} + 454^\circ$ (c = 5; Methanol).

Beispiel 2

Bei einem in der ersten Phase analogen Versuch (Größe: 38 Mol) wurde die optische Reinigung des rechtsdrehenden Enantiomeren durch Ausfrieren aus 30 Benzin vorgenommen: 5,2 kg »Rohbase« mit $[\alpha]_D^{25} + 318^\circ$ (c = 5; Methanol) werden in 21 l Benzin Kp. 60 bis 70°C gelöst, die Lösung wird mit Kohle behandelt, filtriert und bei -30°C der Kristallisation überlassen. Nach 2 Tagen wird abgesaugt, nachgewaschen und schonend getrocknet.

Ausbeute: 3,3 kg (+)-3r-N-Dimethylamino-4c-phenyl-4t-äthoxycarbonyl-cyclohexen-(1), entsprechend etwa 90% der Theorie, bezogen auf den Gehalt der »Rohbase« an rechtsdrehendem Enantiomeren. Farblose Kristalle, Fp. 56 bis 57°C, $[\alpha]_D^{25} + 454,9^\circ$ (c = 5; Methanol).

